

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

960
N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Joseph ORLANDUCCI

Né le 23 Octobre 1927, à BASTIA (Corse)

présentée et soutenue publiquement le

**MALADIE HEMOLYTIQUE PERINATALE
ET ANEMIES IMMUNOLOGIQUES
PAR AUTO-ANTICORPS**

Président : Monsieur Jean BERNARD (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI*

1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:-

Année 1958

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Joseph ORLANDUCCI

Né le 23 octobre 1927 à Bastia (Corse)

--:-

Présentée et soutenue publiquement
le

--:-

MALADIE HEMOLYTIQUE PERINATALE

ET ANEMIES IMMUNOLOGIQUES

PAR AUTO-ANTICORPS

--:-

Président : Monsieur Jean BERNARD (Professeur)

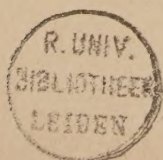
--:-

DACTYLO- SORBONNE

8, rue Casimir-Delavigne

PARIS

1958.



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENARD, BROCC, CADENAT, CHABROL, CHAMPY, CHEVALLIER, CHEVASSU, DEBRE, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, HAZARD, HEUYER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MONOD, MULON, OLIVIER, OMBREDANNE, STROHL, TANON, VELTER.

DOYEN Léon BINET
 Membre de l'Institut
 ASSESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie app. à l'Education phys. } et aux Sports }	CHAILLET-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie méd., sociale	BERNARD J.
Carcinologie	REDON
Chimie Méd.	JAYLE
Clinique Chir.	(Hôtel-Dieu) MENEGAUX
	(Salpêtrière) MOULONGUET
	(Cochin) QUENU
	(Beaujon) SICARD
Clinique Chir. cardio-vasculaire	G. d'ALLAINES
Clinique Chir. réparatrice et } orthop. }	MERLE d'AUBIGNE
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN
Clinique Chir. infantile et } d'orthop. }	FEVRE
Clinique Chir. pleuro-pulm.	MATHEY
Clinique de la Tuberculose	BERNARD Et.
Clinique de neuro-chir.	PETIT-DUTAILLIS
Clinique de Puériculture	LELONG
Clinique des maladies cutanées } et syphilitiques }	DEGOS
Clinique des mal. du sang	MARCHAL
Clinique mal. du système nerv.	ALAJOUANINE
Clinique des maladies des enf.	CATHALA
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET
Clinique des Maladies mentales et } de l'encéphale }	DELAY

MM.

Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	} BOULIN
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO
	BARIETY
Cliniques Médicales	JUSTIN-BESANÇON
	MOREAU
	de GENNES
Clinique Méd.hydro-climat.thérap.	DEBRAY
Clinique Médicale Propédeutique	{ PASTEUR VALLERY-
	{ RADOT
	{ LANTUEJOUL
Cliniques Obstétricales	{ VARANGOT
	{ LACOMME
Clinique ophtalmologique	RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique Ière Enfance	TURPIN
Hygiène et Méd.Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine Légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist.nat.Méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE
Pathologie exotique	LAVIER
Path.expérimentale et comparée	LENEGRE
Path.Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut.générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	JULIEN MARIE
Pharmacologie et matière méd.	CHEYMOL
Physico-chimie méd.	N..
Physiologie	BINET
Physique médicale	DOGNON
Problèmes alimentaires (ch.t-pers.)	HAMBURGER
Radiologie Médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	BROUET
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	(CABROL	Pat.chir.	(DUBOST
	(DEBEYRE		(FAUREL
	(DELMAS		(FLABEAU
	(OLIVIER G.		(GERMAIN
Ana.Path.	(Melle GAU-	Pat.expéri-ment.	(GOSSET
	(THIER V.		(LAURENCE
	(BUSSE		(LORTAT-JACOB
Bactériologie	(GOUYGOU		(OLIVIER (Cl.)
	(CHRISTOL	Path.Méd.	(POILLEUX
Biol.Méd.	(NEVOT		(THOMERET
	(BOURLIERE		(VERNE (J.M.)
Chimie Méd.	(ETTORI		(MAURICE
	(POLONOVSKI J.		(LOEPER
Dermato-syph.	(JUPERRAT	Pédiatrie	(BOUVIER
Embryologie	(TUCHMANN		(BOUDIN
Histologie	(COUJARD		(BRICAIRE
	(N.		(BRISSAUD
Hydrologie	(CORNET	Pharmacol.	(CASTAIGNE
Hygiène	(BOYER		(CONTE
	(DEPARIS		(DEROT
Mal.infect.	(BASTIN		(DOMART
Médecine)	(DEROBER		(LAMOTTE
	(GAULTIER	Physiol.	(LAROCH
légale et	(HADENGUE		(MACREZ
du Trav.)	(DAVID		(MILLIEZ
Neurochir.	(LHERMITTE		(PEQUIGNOT
Neurologie	(GRASSET	Physique	(PERRAULT
	(LE LORIER		(RAMBERT
	(LEPAGE		(ROYER
	(MERGER	Médicale	(THIEFFRY
Obstétrique	(MORIN		(TURIAF
	(RAVINA		(WOLFROMM
	(ROBEY		(POLONOVSKI Cl.
Ophtal-mologie)	(BREGEAT		(MOZZICONACCI
	(DESIGNES	Pharmacol.	(JOSEPH
Orthopédie	(JUDET		(Melle LEVY
Oto-rhino-laryngol.)	(AUBRY	Physiol.	(BARGETON
	(MADURO		(DEJOURS
Parasito.	(BRUMPT	Physique	(PARROT
Parasito col.	(CHABAUD		(DJOURNO
	(ABOULKER	Pneumo-phtis.	(GOUGEROT
Path.chir.	(BARCAT		(KREIS
	(BAUMANN	Psychiatrie	(BARUK
	(CAUCHOIX		(PICHOT

MM.
 Psych.infant.N...
 Rhumatologie DELBARRE
 Stomato. { CHAPUT Mme
 { CERNEA

MM.
 Urologie..... KUSS
 Thérapeut..... CHASSAGNE

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
 ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
 pour le Service des Examens

M. LE LORIER

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
 AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
 A TITRE PERMANENT

MM.
 { AMELINE
 { HUGUIER
 Clin.Chir. { LEGER
 { PADQVANI
 { ROUX
 Clinique) { ECALLE
 obstét.) { MAYER
 Clin.opht. OFFRET

MM.
 Urologie..... N...
 { DREYFUS
 Clinique Ma { HAGUENAU
 { KOURILSKY

Secrétaire de la Faculté..... M. MOREL
 Secrétaire-Adjoint..... Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef..... Dr HAHN
 Conservateur..... Melle GOICHON
 { Melles DUMATRE
 { LE NOIR
 Bibliothécaires..... { LAURENT
 { QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
 l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
 dissertations qui lui seront présentées, doivent
 être considérées comme propres à leurs auteurs et
 qu'elle n'entend leur donner aucune approbation
 ni improbation.

A mon père, Docteur en Médecine,
mort pour la France,

dont le souvenir impérissable
fut pour nous le plus fidèle
des soutiens.

A Jean-Baptiste ORLANDUCCI, Médecin Aide-Major
mort au champ d'honneur.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

À ma mère,

À ma sœur,

À ma femme.

A Monsieur Le Professeur Jean BERNARD

Professeur de Cancérologie médicale
et sociale à la Faculté de Médecine
de Paris

Officier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu nous faire
l'insigne honneur de présider
cette thèse.

A notre Maître, le Docteur Jean MARTIN

Ancien Interne des Hôpitaux de Lyon
Médecin de l'Hôpital Lenval à Nice

Qu'il trouve ici l'expression
de notre plus profonde
gratitude.

A Messieurs les Docteurs PONS et VINCENT
du Centre de Transfusion Sanguine de Nice

Avec tous nos remerciements
pour les précieux conseils
qu'ils ont bien voulu nous
prodiguer.

A nos Maîtres des Hôpitaux de Paris et
de l'Hôpital Lenval de Nice.

A mes Amis :

Jérôme ARNARDI
Roland LUCIANI
Paul OLIVIERI
François PERALDI
Valère QUILICHINI

Meis et Amicis

MALADIE HEMOLYTIQUE PERINATALE ET ANEMIES
IMMUNOLOGIQUES PAR AUTO-ANTICORPS

-:-

INTRODUCTION

-:-

Il est hors de doute que la maladie hémolytique périnatale soulève encore en pratique médicale quelques problèmes, mais la découverte de son mécanisme étiopathogénique faite pour le facteur Rh, agglutinogène responsable, dans la majorité des cas, de la maladie, la codification de son traitement, les constants développements de cette discipline nouvelle qu'est l'immunohématologie, ont considérablement entraîné une amélioration particulièrement sensible des résultats obtenus.

Notre but, en présentant les observations qui nous intéresseront tout au long de ce travail, ne sera pas de discuter des faits bien connus, sinon complètement expliqués, à savoir, en premier chef, l'atteinte d'un premier né (8 % des cas de la maladie) résultant de la sensibilisation maternelle contre l'antigène responsable, acquise avant toute grossesse, par transfusion ou par hétérohémothérapie et cela parfois plusieurs mois auparavant, voire plusieurs années.

Nous n'insisterons pas non plus sur la persistance, plusieurs semaines après la mise en oeuvre de la thérapeutique habituelle (exsanguinotransfusions, corticothérapie) d'une anémie résiduelle aux environs de 3.500.000 globules rouges, peu sensible aux traitements anti-anémiques et guérissant

d'ordinaire sans séquelles.

Bien plus intéressantes nous ont paru certaines manifestations cliniques et sérologiques survenant chez nos deux petits malades, aux environs du 2ème mois de la vie, dans ces deux cas indiscutables de maladie hémolytique périnatale ayant subi suivant les normes classiques, exsanguinotransfusion et sa thérapeutique adjuvante qu'est la corticothérapie.

LES OBSERVATIONS

-:-

PREMIERE OBSERVATION : INFANT P... Jean-Claude.

L'enfant entre dans le service le 20 février 1952.

Il s'agit d'un enfant de 11 jours, né à terme au poids de 4 kg; Accouchement normal.

Premier enfant de père et mère jeunes, mariés depuis trois ans, nourri au sein.

Ictère apparu 6 à 7 heures après la naissance, mais aux yeux de la sage-femme et des parents, cet ictère ne présentait rien d'anormal.

Jusqu'au 10ème jour, tout allait bien, l'enfant tétait normalement et ne présentait aucun trouble, quand, brusquement, apparaissent de petits tremblements de la face qui alarment les parents.

A son entrée dans le service :

- Enfant en état de choc - température à 34°
- tension artérielle
- imprenable.

Ictère généralisé jaune citron.

Rate non palpable et non percutable.

Foie dans ses limites.

Pas d'adénopathie.

Strabisme divergent. Pas de rigidité.

Hémorragies aux points de piqûres. Pas de purpura.

Coeur et poumons : examen négatif.

NG et FS

Hb : 10 %

G.R. : 1.000.000

G.B. : 75.000 dont 49 % de polynucléaires neutro

1 % d'éosinophiles

24 % de lymphocytes

10 % de monocytes

18 % de cellules souches.

Erythroblastes : 17 % des leucocytes comptés.

Groupe sanguin : O Rh +. Test de Coombs direct ++

Sans attendre le groupage des parents, on pratique après avoir "remonté" l'enfant (hémocoagulène, K Thrombyl, camphre) une transfusion de sang O Rh - de 220 cc et on place l'enfant en incubateur.

L'enquête hématoinmunologique nous apprend :

- que le père est du groupe ORh +

- que la mère est du groupe A Rh -, et qu'elle a reçu à deux reprises en 1947, à la suite de brûlures des transfusions de sang avec un donneur de groupe O, non étalonné au point de vue Rh et connu depuis comme étant Rh +.

Son sang contient des agglutinines anti Rh incomplètes au taux de 1/32 et des agglutinines anti Rh complètes au taux de 1/4.

Le tableau clinique et les critères biologiques et immunologiques semblent bien pouvoir faire poser le diagnostic d'anémie hémolytique par incompatibilité sérologique foeto-maternelle.

On est cependant frappé par l'évolution relativement progressive de l'affection, l'absence d'hépatosplénomégalie et la pauvreté relative en érythroblastes.

Le 21 février :

L'état général de l'enfant s'est considérablement amélioré. Sa température est à 37°.

NG et FS : montrent une nette amélioration après la transfusion de la veille.

Hb : 35 %

GR : 3.000.000

GB : 36.000 dont (82 % de polynucléaires
(neutro.
(10 % de lymphocytes
(4 % de mononucléaires

Erythroblastes : 8 %

On entreprend également un traitement par A.C.T.H. (5 mg par jour) dans l'idée d'une neutralisation des anticorps par cette médication.

Le 29 février :

A cette date, l'état de l'enfant n'a cessé de s'améliorer, l'ictère a pratiquement disparu après deux autres transfusions, au 3ème et 4ème jour de l'hospitalisation, de sang déplasmatisé à Rh -.

Le foie et la rate sont toujours cliniquement dans leurs limites normales.

Bien qu'il existe un petit plafonnement oculaire et un léger strabisme intermittent, on ne peut mettre en évidence d'une façon certaine une altération cérébrale. Le tonus musculaire paraît normal.

Le taux des hématies semble stationnaire aux alentours de 3.500.000 par mm³, après les trois transfusions.

Le test de Coombs direct pratiqué à cette date est négatif.

Le 3 mars :

On est frappé par la pâleur tégumentaire et la décoloration des muqueuses de l'enfant, ses urines sont chargées, ses selles sont normales.

FS et NG :

Hb : 40 %

GR : 2.700.000

GB : 17.000 dont 44 % de polynucléaires
neutro.

Pas d'érythroblastes.

Test de Coombs direct négatif.

On injecte 60 cc de sang A Rh - avec petite
soustraction de 20 cc.

Arrêt de l'A.C.T.H.

Le 29 mars :

Après cette baisse du taux des globules
rouges signalée le 3 mars, on a continué les
petites transfusions, on a à nouveau assisté
malgré un traitement antianémique (extraits
de foie, vitamine B 12 et acide folique) à
une nouvelle baisse globulaire aux environs
du 15 mars, le chiffre des hématies étant
tombé à cette date à 2.800.000.

Entre temps plateau entre 3.500.000 et
4.000.000.

Les tests de Coombs direct et indirect
sont toujours négatifs.

Le 10 avril :

(Au 61ème jour de la vie) : chute globulai-
re à 2.300.000.

Hb : 50 %; mais cette fois-ci, 10 %
d'érythroblastes.

Test de Coombs direct : ++ ; indirect : +

Résistance globulaire normale (4,2.....3,4)

Myélogramme normal.

L'état général de l'enfant est toujours
satisfaisant, mais l'on constate l'apparition
d'une splénomégalie.

Mis à part la vitaminothérapie, les trans-
fusions et les extraits hépatiques (ceux-ci
étant responsables d'une éosinophilie à 20 %) il n'est pas mis en jeu d'autres thérapeuti-
ques.

NG et FS : montrent une nette amélioration après la transfusion de la veille.

Hb : 35 %

GR : 3.000.000

GB : 36.000 dont (82 % de polynucléaires
(neutro.
(10 % de lymphocytes
(4 % de mononucléaires

Erythroblastes : 8 %

On entreprend également un traitement par A.C.T.H. (5 mg par jour) dans l'idée d'une neutralisation des anticorps par cette médication.

Le 29 février :

A cette date, l'état de l'enfant n'a cessé de s'améliorer, l'ictère a pratiquement disparu après deux autres transfusions, au 3ème et 4ème jour de l'hospitalisation, de sang déplasmatisé à Rh -.

Le foie et la rate sont toujours cliniquement dans leurs limites normales.

Bien qu'il existe un petit plafonnement oculaire et un léger strabisme intermittent, on ne peut mettre en évidence d'une façon certaine une altération cérébrale. Le tonus musculaire paraît normal.

Le taux des hématies semble stationnaire aux alentours de 3.500.000 par mm³, après les trois transfusions.

Le test de Coombs direct pratiqué à cette date est négatif.

Le 3 mars :

On est frappé par la pâleur tégumentaire et la décoloration des muqueuses de l'enfant, ses urines sont chargées, ses selles sont normales.

FS et NG :

Hb : 40 %

GR : 2.700.000

GB : 17.000 dont 44 % de polynucléaires
neutro.

Pas d'érythroblastes.

Test de Coombs direct négatif.

On injecte 60 cc de sang A Rh - avec petite
soustraction de 20 cc.

Arrêt de l'A.C.T.H.

Le 29 mars :

Après cette baisse du taux des globules
rouges signalée le 3 mars, on a continué les
petites transfusions, on a à nouveau assisté
malgré un traitement antianémique (extraits
de foie, vitamine B 12 et acide folique) à
une nouvelle baisse globulaire aux environs
du 15 mars, le chiffre des hématies étant
tombé à cette date à 2.800.000.

Entre temps plateau entre 3.500.000 et
4.000.000.

Les tests de Coombs direct et indirect
sont toujours négatifs.

Le 10 avril :

(Au 61ème jour de la vie) : chute globulai-
re à 2.300.000.

Hb : 50 %, mais cette fois-ci, 10 %
d'érythroblastes.

Test de Coombs direct : ++ ; indirect : +

Résistance globulaire normale (4,2.....3,4)

Myélogramme normal,

L'état général de l'enfant est toujours
satisfaisant, mais l'on constate l'apparition
d'une splénomégalie.

Mis à part la vitaminothérapie, les trans-
fusions et les extraits hépatiques (ceux-ci
étant responsables d'une éosinophilie à 20 %) il n'est pas mis en jeu d'autres thérapeuti-
ques.

Le 22 Avril :

Nouvelle baisse globulaire.

FS et NG :

Hb : 50 %

GR : 2.200.000 .

GB : 12.000 dont (43 % de polynucléaires
(neutrophiles
(16 % de polynucléaires
(éosinophiles
(32 % lymphocytes et moyens
(mononucléaires
(9 % grands mononucléaires.
(Erythroblastes 5 %

On pratique une petite exsanguinotransfusion (+ 120 cc, - 50 cc)

Le 2 mai :

FS et NG :

Hb : 45 %

GR : 2.200.000

GB : 16.000 dont (40 % de poly-neutro.
(19 % d'éosino.
(Erythroblastes 6 %.

Le 6 juin :

Depuis 35 jours, le taux globulaire se maintient aux environs de 3.800.000 sans transfusion.

La rate est perçue à bout de doigt.

Le développement psycho-moteur de l'enfant paraît très satisfaisant.

Le test de Coombs direct est à cette date négatif.

Le 16 Juin :

L'enfant quitte le service ; il a présenté vers le 8 Juin un état neuro-toxique particulièrement inquiétant avec température à 40°,

convulsions et déshydratation aiguë ; mais la guérison a été rapidement obtenue sous l'influence d'un traitement associant pénicilline et chloramphénicol.

Il sort avec un bon état général et 4.100.000 globules rouges.

L'enfant sera revu ultérieurement en consultation externe.

- 10 jours après sa sortie, il va très bien.

NG : à 4.400.000

Hb : 80 %

- Un mois après sa sortie, l'enfant a présenté chez lui quelques jours de température - 38° à 38°5 (origine rhino-pharyngée probable) son poids est quelque peu stationnaire depuis un mois ; il a cependant un bon aspect, mais on perçoit toujours sa rate.

NG : 4.300.000 globules rouges . Hb : 75 %.

Test de Coombs direct négatif.

- 9 mois après, développement psycho-moteur apparemment parfait, l'enfant commence à marcher.

- 14 mois après sa sortie, petit retard de la marche : l'enfant âgé de 19 mois se tient sur ses jambes mais vacille. Réflexivité et préhension normales.

Retard de la parole, malgré une mimique expressive.

Sa numération globulaire est normale.

- 16 mois après sa sortie, l'enfant marche depuis un mois. Il présente des mouvements "maniérés" sans allure neurologique systématisée, ni composante choréique ou athétosique évidente.

- 22 mois après sa sortie : électroencéphalo-

gramme : "tracés peu amples et dans l'ensemble très rapides sur un fond de rythme ondulant θ et δ peu ample, traduisant une petite irritation cérébrale.

- Revu à l'âge de six ans, l'enfant paraît normal, suit une scolarité parfaite, bien que l'on puisse noter une certaine instabilité caractérielle.

EN RESUME :

Il s'agit d'un ictère hémolytique par antinomie Rh, sans splénomégalie, découvert chez un premier né au IIème jour de la vie, dont la mère a été sensibilisée par des transfusions de sang incompatible.

Cet enfant, bien qu'ayant présenté une petite manifestation nerveuse d'ictère nucléaire a reçu un traitement par transfusions et A.C.T.H. : bon résultat clinique et immunologique puisque négativation des réactions de Coombs et remontée globulaire.

Au 61ème jour de la vie, réapparition d'un test de Coombs +, avec chute globulaire, bon état général, bien que l'on assiste à la répétition des crises de déglobulisation et que l'on constate l'apparition d'une splénomégalie. Après deux mois d'évolution sans traitement autre que de petites transfusions : stabilisation et tests de Coombs à nouveau négatifs.

OBSERVATION N° I

	Hb	GR	Leuco	Erythro.	Coombs direct	Coombs indirect
20.2.1952	10 %	1.000.000	75.000	17 %	(++)	(++)
21.2.1952	35 %	3.000.000	36.000	8%		
29.2.1952	40 %	3.500.000	24.000		(-)	
3.3.1952	40 %	2.700.000	17.000		(-)	
15.3.1952	30 %	2.850.000	19.000			
30.3.1952	60 %	3.200.000	12.000		(-)	
10.4.1952	50 %	2.300.000	13.000	10 %	(++)	(+)
22.4.1952	50 %	2.200.000	12.000	5 %	(+)	
2.5.1952	45 %	2.200.000	16.000	6 %	(++)	(+)
6.6.1952	70 %	4.300.000	10.000		(-)	(-)
8.7.1952	75 %	4.300.000			(-)	

CESERVATION DE L'ENFANT M... DORIS

L'enfant entre dans le service le 13 novembre 1956.

Agé de 24 heures, il s'agit d'un enfant de sexe féminin, premier né.

Accouchement normal à terme, poids de naissance : 3.250 g.

Amené pour un ictère apparu 12 heures environ après la naissance.

A son entrée dans le service :

L'enfant présente un ictère jaune franc généralisé, s'accompagnant de quelques éléments purpuriques au niveau du tronc et des membres inférieurs.

Splénomégalie palpable sur trois travers de doigts.

Foie normal.

Température : 36°8.

Le laboratoire et l'enquête immunologique nous fournissent les résultats suivants :

NG et FS :

Hb : 30 %

GR : 1.325.000

GB : 40.000 dont 59 % de poly.neutro.

19 % de lymphocytes

10 % de myélocytes

4 % de promyélocytes

8 % de plasmocytes.

Erythroblastes : 30 % des leucocytes comptés.

Test de Coombs direct : +++

Groupes sanguins : Enfant A Rh +

Père A Rh +

Mère A Rh -

La mère aurait subi des injections intramusculaires de sang du mari lors du 2ème mois de la grossesse comme thérapeutique de vomisse-

ments gravidiques qu'elle présentait à cette période.

Cinq heures après l'arrivée dans le service, on effectue par la veine ombilicale une exsanguinotransfusion avec du sang O Rh - (+ 180 cc, - 160 cc). L'enfant est soumis en outre à un traitement adjuvant comprenant : cortisone 50 mg.
Vitamine K 1
Pénicilline 200.000 U/jour

Le 14 novembre :

NG et FS :

Hb : 40 %

GR : 2.700.000

GB : 17.000 dont 67 % de poly.neutro.
25 % de lymphocytes
3 % de promyélocytes.

Seconde exsanguinotransfusion : Sang O Rh - (+ 230 cc , - 180 cc).

Le 15 novembre :

L'état général de l'enfant est toujours très satisfaisant. Pas de fièvre, et l'on peut noter la disparition des taches purpuriques.

FS et NG :

Hb : 50 %

GR : 4.000.000

GB : 19.000 dont 64 % de poly.neutro.
28 % de lymphocytes
4 % de promyélocytes

Erythroblastes : 20 % des leucocytes comptés.

La veine ombilicale étant toujours perméable. on pratique une 3ème exsanguinotransfusion de sang O Rh - (+ 80 cc, - 40 cc). On remplace les 50 mg de Cortisone par 10 mg de Delta-cortisone.

Le 17 novembre :

Le taux des globules rouges atteint :
4.200.000/mm³.

Le test de Coombs direct pratiqué la veille
est négatif.

Le 25 novembre :

L'enfant est à son 14ème jour de vie ; il
ne présente plus d'ictère, mais sa rate est
toujours nettement perceptible.

FS et NG :

GR : 4.400.000

GB : 12.000

Pas d'érythroblastes.

On arrête le traitement par Deltacortisone
et Pénicilline.

Le 30 novembre :

Depuis les exsanguinotransfusions, le chif-
fre globulaire se maintient toujours au-dessus
de 4.000.000/mm³. Les érythroblastes ont dis-
paru.

On note cependant à cette date que l'enfant
tête assez mal, sa courbe pondérale est quelque
peu stagnante et l'on perçoit toujours une
splénomégalie importante qui atteint presque
à ce jour la ligne ombilicale.

Le 10 Décembre :

La prise de poids est toujours très lente,
la rate toujours palpable.

On constate l'installation d'une anémie
modérée à 3.350.000 globules rouges, Hb à
60 % malgré de petites transfusions de sang
isogroupe de 40 cc.

Test de Coombs direct négatif.

Le 20 Décembre (au 38ème jour de la vie)

Lors de la surveillance de la cytologie

sanguine, on assiste à une importante aggravation de l'anémie avec une chute du taux des globules rouges à 2.000.000.

Pas de décoloration des selles.

FS et NG :

Hb : 40 %

GR : 2.000.000

GB : 7.900 dont 39 % de poly.neutro.

46 % de lymphocytes

Erythroblastes : 7 % des leucocytes comptés.

Anisocytose et poïkilocytose.

L'enfant reçoit à nouveau une transfusion de 100 cc de sang et est soumis à un traitement par Deltacortisone : 15 mg/j.

Le 31 Décembre :

On a assisté les jours précédents à la réapparition de l'ictère, moins foncé cependant que l'ictère apparu lors de la naissance. D'autre part, les différents examens de laboratoire ont montré : un taux d'érythroblastes se maintenant aux environs de 7 %.

Réticulocytes : 36 %

Bilirubinémie : 0,020/litre

Résistance globulaire : normale.

Réactions de Coombs directe et indirecte à nouveau positives.

En plus de la Deltacortisone, on soumet l'enfant à un traitement par A.C.T.H. (une injection de 12,5 mg tous les trois jours) et petites transfusions de globules lavés de 40 cc.

Le 15 janvier 1957 :

La baisse globulaire paraît à cette date jugulée, l'ictère a disparu et l'enfant reprend du poids.

Test de Coombs direct : ++

Test de Coombs indirect : -

FS et NG :

Hb : 70 %

GR : 4.500.000

GB : 10.000

Pas d'érythroblastes.

On continue l'A.C.T.H. et la Deltacortisone et l'on refait quelques petites transfusions de globules lavés.

Le 21 mars :

A cette date, on note que depuis 60 jours le taux des globules rouges se maintient sans transfusion au-dessus de 4.000.000/mm³.

Le test de Coombs direct est enfin négatif.

Cliniquement, l'enfant va bien, il prend du poids, mais sa rate est toujours palpable.

On se permet de diminuer la dose de Deltacortisone que l'on porte à 5 mg/jour et d'espacer les injections d'A.C.T.H. (une injection par semaine de 12,5 mg).

Le 6 Avril :

Test de Coombs direct négatif.

FS et NG :

GR : 4.400.000

GB : 7.800 dont 60 % de poly.neutro.

On arrête le traitement par Deltacortisone et injections d'A.C.T.H.

Le 20 Avril :

L'enfant est rendu à sa mère, il est âgé d'environ 5 mois, son état général est excellent, il pèse 5 kg 250, mais sa rate est toujours cependant perçue à bout de doigt.

L'enfant sera revu successivement les mois suivants à la consultation externe. Les diffé-

rentes formules sanguines pratiquées ne montrent rien d'anormal, son taux globulaire se maintient aux environs de 4.500.000.

Sa prise pondérale est satisfaisante et il n'existe pas de troubles de son développement psychomoteur.

EN RESUME :

Il s'agit donc d'un enfant premier né ayant présenté un ictère hémolytique par incompatibilité foeto-maternelle, sa mère ayant été sensibilisée par des injections intramusculaires de sang du mari.

Cet enfant a reçu un traitement classique par exsanguinotransfusion et corticothérapie. Les résultats cliniques et immunologiques paraissaient satisfaisants car on assistait très rapidement à une réparation de la crise hémolytique et à la négativation du test de Coombs direct.

La splénomégalie importante persistait néanmoins.

Au 38ème jour de la vie, on assistait brutalement à une chute globulaire avec érythroblastose.

Les tests de Coombs direct et indirect s'avéraient à nouveau positifs en même temps que l'on pouvait noter cliniquement la réapparition d'un ictère accompagné d'une bilirubinémie à 200 mg/litre et d'une réticulocytose.

Sous l'influence du traitement par corticothérapie et transfusions, on assistait à une amélioration clinique et biologique rapide mais le test de Coombs direct ne se négativait qu'après trois mois d'évolution. L'enfant sortait du service guéri, mais avec une rate toujours perceptible.

OBSERVATION N° II

	Hb	GR	Leuco	Erythrob.	Coombs direct	Coombs indirect
13.II.1956	30 %	1.325.000	40.000	30 %	(+++)	
15.II.1956	50 %	4.000.000	19.000	20 %		
17.II.1956	68 %	4.200.000	12.500	10 %	(-)	
10.I2.1956	60 %	3.350.000	22.000		(-)	
20.I2.1956	40 %	2.000.000	7.900	7 %	(++)	(+)
28.I2.1956	40 %	3.100.000	6.000	6 %	(+)	
15. I.1957	70 %	4.200.000	10.000		(+)	(-)
21. 3.1957	75 %	4.400.000	6.600		(-)	
6. 4.1957	80 %	4.400.000	7.800		(-)	
19. 6.1957	75 %	4.500.000	7.000			

DIAGNOSTIC D'UN ICTERE SURVENANT AU DECOURS
D'UNE MALADIE HEMOLYTIQUE NEONATALE

-:-

En présence de ces observations, notre attention a surtout été attirée par le caractère commun de certains phénomènes cliniques et biologiques que nous avons vu apparaître chez ces deux nourrissons, pour le premier aux environs du 61ème jour de la vie, pour l'autre vers le 38ème jour.

Une des premières questions que nous nous posions résidait en la discussion du diagnostic étiologique d'un ictère du nourrisson et plus particulièrement d'une éventuelle complication d'une maladie hémolytique périnatale.

Certes dans notre première observation, la maladie avait évolué sans traitement pendant une dizaine de jours et l'on était en droit de redouter une complication connue comme peu habituelle cependant de la maladie hémolytique périnatale, à savoir le "syndrome bile épaisse". Dans ce cas comme dans l'autre, on ne se trouvait pas en présence d'un tableau d'ictère obstructif avec hépatomégalie, prolongation de l'ictère initial et prenant chaque jour un caractère plus foncé.

Ici l'ictère est peu intense, les selles étaient normales et il n'existait pas de gros foie.

De même on ne pouvait retenir cliniquement la notion d'une hépatite à pyogènes avec son grand syndrome infectieux, ses troubles digestifs et l'association fréquente de signes rénaux, affection dont on connaît malgré l'antibiothérapie pratiquée par voie veineuse à fortes doses, la gravité extrême.

Pouvait-il s'agir par ailleurs d'hépatite à virus ictérigène habituel dont on sait la place importante qu'elle tient dans le cadre des hépatites du nouveau-né ?

On en connaît bien le début au cours du premier mois de la vie : ictère d'intensité plus ou moins grande précédé de troubles digestifs et de signes généraux (fièvre, chute pondérale avec déshydratation), les signes d'accompagnement : selles plus ou moins décolorées et ce de façon transitoire, urine foncée, parfois splénomégalie modérée et presque toujours légère hépatomégalie. Plus difficile en est l'interprétation des signes biologiques d'atteinte hépatocellulaire.

Mais le diagnostic de ces trois ictères était ici rapidement infirmé tout autant par l'évolution clinique que par les examens complémentaires, en particulier ceux d'ordre hématologique affirmant incontestablement l'existence d'une hémolyse :

a) l'anémie toujours inférieure à trois millions de globules rouges avec bilirubinémie.

De même l'urobilinurie nettement manifeste dans la première observation.

b) Les signes de réparation hématopoiétique corollaire des signes de destruction particulièrement nets au moment des grands paroxysmes hématologiques : érythroblastose et réticulocytose.

Tous ces "signes déficitaires et réactionnels qui s'entreneient pour donner sa physiologie spéciale au syndrome hémolytique" (P. Croizat).

Devant ce tableau manifeste d'ictère hémolytique restait à éliminer les ictères hémolytiques génotypiques.

- L'ictère hémolytique à sphérocytes type Minkowski-Chauffard :

- On en connaît certes quelques observations dans les premiers jours ou les premières semaines de la vie et ses différentes manifestations cliniques depuis la grande crise brutale de déglobulisation avec hyperthermie jusqu'à la forme latente comportant la seule splénomégalie.

Bien que l'on sache que les altérations globulaires sont fréquemment rencontrées au cours des anémies hémolytiques acquises, "le sphérocyte n'étant, comme le dit Berkman, ici, qu'une hématie fragilisée se trouvant à un stade précédant immédiatement l'hémolyse, nous n'avons pas retrouvé dans nos observations trace de microsphérocytose ni de diminution de la résistance globulaire.

L'enquête familiale s'avérait infructueuse dans la recherche d'une étiologie génotypique et nous n'avons pas constaté par la suite d'altération globulaire à type de sphérocytose pas plus que de fléchissement de la résistance globulaire, comme dans le cas rapporté par Berkman où une poussée hémolytique initiale avait simulé une anémie hémolytique acquise primitive. Nous n'avons pas retenu non plus l'hypothèse d'une hémoglobinopathie et plus particulièrement bien que nos deux observations se rapportent à deux enfants du

bassin méditerranéen une forme de la maladie
de Cooley.

On en connaît bien l'aspect hématologique avec "ce dysmorphisme extraordinaire" des frottis érythrocytaires, platycytes, schizocytes et "target cells" avec augmentation anormale de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques.

L'hémolyse aiguë familiale de J. Bernard, affection très rare isolée en 1950, caractérisée par un grand syndrome hémolytique aigu s'individualisant par sa répétition chez le même sujet, dans la même famille, syndrome de pronostic variable avec hypotrophie pondérale et pour lequel l'enquête immunologique s'avère négative, ne retenait pas non plus notre attention.

Nous éliminons également l'érythroblastose chronique et cryptogénétique avec érythroblastémie importante, hépatomégalie et splénomégalie, de fâcheux pronostic.

L'anémie hypoplastique de Blakfan-Diamond ne comportant pas de signes de régénération sanguine.

En fait l'élément essentiel nous permettant d'éliminer les ictères hémolytiques congénitaux résidait en la positivité des tests de Coombs, témoignant de l'origine acquise de ces anémies hémolytiques et de la présence d'anticorps.

Au terme de cette élimination, nous nous trouvons toujours en face de problèmes importants et nous nous posons de multiples questions qu'il nous fallait nous efforcer de résoudre :

1° dans les cas bien connus d'incompatibilité sanguine foeto-maternelle par facteur Rh peut-on voir, après les traitements classiques, subsister pendant plusieurs mois des anticorps d'origine maternelle ?

2° Dans nos deux observations la repositivité des tests de Coombs traduisait-elle l'apparition d'auto-anticorps ?

3° Quel peut-être le rôle de la maladie hémolytique périnatale dans la production d'auto-anticorps dans l'organisme de ces malades ?

DE LA PERSISTANCE DES ANTICORPS GLOBULINE APRÈS LES EXCHANGE-TRANSFUSIONS

-:-

Si l'on consulte d'après les travaux de Pickles les grandes variations individuelles des réactions de l'enfant vis-à-vis du degré d'iso-immunisation, ainsi que de la capacité d'excrétion des produits de l'analyse, il s'est naturellement posé le problème chez les différents auteurs concernant la persistance des anticorps globuline.

Il ne semble donc pas que les données classées sur le délai relatif de négativation des réactions de Coombs après les échange-transfusions et sous l'action de la cortico-thérapie soit à l'heure actuelle très précises.

Deussset citant les différents auteurs dit "pour certains quelques jours, pour d'autres quelques semaines".

Il importe cependant de préciser qu'après une échange-transfusion importante, le test de Coombs direct est rapidement négatif et fait que près des 2/3 de réactions positives (4-7), dont non neutralisées par l'anti-corps globuline.

Seules, les réactions 4a & sont neutralisables mais elles le sont toutefois et en si petit nombre que le test de Coombs direct se présente comme un test positif, mais on ne peut cepen-

dant pas affirmer que les anticorps ont pour autant disparu, car si l'on pratiquait un test de Coombs indirect, il serait dans 9 cas sur 10 positif du fait de la présence d'anticorps libres circulants ou fixés sur des antigènes tissulaires.

Certains auteurs vont jusqu'à considérer que pendant la période s'étalant sur plusieurs semaines, qui suit les transfusions, l'anémie habituelle serait due à la persistance de ces anticorps qui détruisent les globules rouges du malade bien que l'hématopoïèse ne soit pas ralentie.

Donc, par conséquent, si les anticorps fixés disparaissent très vite du fait même de l'élimination de leur "support" et de l'apport de globules neufs non sensibilisés, il n'en reste pas moins que la disparition des anticorps maternels libres et tissulaires est plus lente à se produire et on peut en détecter la présence jusqu'à environ une cinquantaine de jours après les exsanguino-transfusions.

C'est ce qui a été démontré par Mollison qui semble avoir mis nettement en évidence la persistance des hémolysines dans le plasma du nouveau-né atteint d'ictère grave par incompatibilité Rh :

- Les 15 premiers jours après la naissance les injections de sang Rh + disparaissent presque complètement de la circulation du receveur.

- Il en persiste par contre 72 % au bout de 7 jours si la transfusion a été faite le 43ème jour de la vie.

Si l'on voulait expliquer par ailleurs,

l'éventualité d'une réapparition des anticorps maternels on ne pourrait envisager qu'une seule possibilité, celle d'un enfant ayant présenté une incompatibilité Rh, enfant nourri au sein et recevant à nouveau des anticorps maternels lors de l'allaitement.

On sait en effet la présence d'anticorps dans le lait de femme sensibilisé au facteur Rh et plus principalement dans le colostrum.

Au cours des premières semaines suivant les exsanguinotransfusions, on connaît la possibilité d'une anémie et si la phase de convalescence sanguine de la maladie périnatale est extrêmement variable, on peut voir dans certains cas l'apparition, comme le souligne Mayer, d'une "anémie qui peut prendre parfois un caractère aplastique important".

Schneegans souligne le fait que ces états dépendent d'une part de la gravité de l'hémolyse, d'autre part de l'intensité avec laquelle les anticorps ont diminué la valeur fonctionnelle de la moelle. Ces deux facteurs conditionneraient fortement la vitesse de régénération des hématies.

C'est par la méthode d'agglutination différentielle des hématies (utilisée la première fois par Ashby et perfectionnée par Mollison) que l'on a jeté un peu de lumière sur le second facteur responsable de cette anémie.

D'après les travaux de Schneegans le sang du donneur diminuerait en sens inverse de l'augmentation des hématies du malade et selon les mêmes phases, mais au cours des premières semaines "l'enfant semble vivre sur les hématies compatibles injectées".

Il semble donc pour Schneegans que les hémolysines aient disparu du sang du malade et qu'il attribue surtout une action indirecte aux anticorps qu'il rend responsables de l'insuffisance fonctionnelle de la moelle.

En même temps que cette sidération médullaire temporaire les globules rouges du donneur disparaissent par vieillissement et, ici, les différents auteurs ne semblent pas d'accord sur la durée de survie des hématies transfusées : pour certains l'élimination commence dès le premier jour, pour d'autres pas avant le 17ème au 34ème, la durée de survie variant selon les auteurs de 28 jours (Pickles) à 4 mois (Wiener).

En règle générale, la majorité des auteurs s'accorde cependant sur l'inutilité des transfusions pour réparer cette anémie et d'aucuns signalent même le rôle néfaste de ces injections qui, en fournissant à l'organisme du nouveau-né une hémoglobine de type adulte déprimeraient les fonctions médullaires dont la valeur aurait déjà été diminuée pendant la période hémolytique et compromettraient ainsi le retour à une érythropoïèse normale.

Si donc, il est noté la persistance d'anticorps pour certains auteurs leur taux ne paraît pas suffisant pour expliquer un test de Coombs direct positif.

D'autre part, si l'affaiblissement fonctionnel de la moelle par hémolyse primitive néonatale et notamment par le rôle néfaste des hétéro-anticorps semble prouvé, aucun de ces auteurs ne cite la persistance anormale des anticorps maternels qui continueraient à affaiblir la moelle et à se manifester par des crises hémolytiques et par la persistance prolongée des réactions immunologiques.

Dans nos deux observations, les réactions de Coombs s'étaient avérées très rapidement négatives.

Dans la première observation où l'ictère paraissait particulièrement grave et où l'on pouvait redouter à juste titre une atteinte nucléaire, par le fait même d'une maladie périnatale évoluant sans traitement depuis 10 jours, la réaction de Coombs directe s'avérait négative 9 jours après le début du traitement.

Il n'avait cependant pas été pratiqué d'exsanguinotransfusions devant les difficultés d'ordre technique de retirer des quantités convenables de sang.

On sait d'ailleurs à l'heure actuelle que pour être efficace et que pour jouer le rôle de protection qui lui est attribué l'exsanguinotransfusion doit être réalisée théoriquement 4 à 6 heures après la naissance au mieux, au pire 24 heures après car passée cette date il semble être à ce moment là déjà trop tard pour lutter contre l'ictère nucléaire dont on sait aujourd'hui que "ses lésions nerveuses n'ont pas toujours le caractère topographique limité qui leur est classiquement attribué" (Mayer).

Dans notre seconde observation où le diagnostic avait été posé rapidement et où le traitement fut pratiqué suivant les normes classiques, le test de Coombs direct était négatif trois jours après le début de ce traitement.

Mais dans les deux cas quelques semaines plus tard, les tests de Coombs directs étaient à nouveau positifs traduisant cette fois-ci l'apparition d'auto-anticorps responsables de nouvelles crises d'hémolyse.

LES PRINCIPALES DONNÉES SUR LES ANÉMIES
HÉMOLYTIQUES ACQUISES PAR AUTO-ANTICORPS
DU NOURRISSON

-:-

Bien que, dans le cadre des maladies par auto-agression, celles qui touchent les hématies figurent parmi les plus connues en raison des facilités relatives de l'étude de ces éléments figurés dans le plasma, on sait le nombre restreint des observations concernant les anémies immunologiques par auto-anticorps chez le nourrisson.

Depuis la première observation en Septembre 1947, publiée par Denys et Van den Broucke, le total des observations ayant trait aux anémies hémolytiques par auto-anticorps du nourrisson reste relativement réduit.

Nous nous permettrons de les rappeler brièvement et d'essayer d'en dégager les points essentiels. Dans un récent travail Horveno, Hervouet et collaborateurs faisaient mention de 15 cas publiés auxquels ils adjoignaient une nouvelle observation. Nous avons par ailleurs retrouvé une observation de Lelong et trois autres nouvelles observations publiées en 1957 par P. Verger et Moulinier.

Nous considérerons d'abord l'âge des enfants, lors de la survenue de la première crise hémolytique, il varie de 2 jours pour l'observation de Unger, Vieler et Donan à 23 mois avec

un maximum de fréquence aux alentours de 6 mois (5 sur les 20 observations étudiées).

Dans nos deux observations, la crise hémolytique survenait pour le premier cas, aux environs de la 8ème semaine, pour le second à la 6ème semaine de la vie, par conséquent relativement tôt par rapport à la fréquence moyenne. On connaît cependant l'observation de Backs et Van Loghem où la crise était survenue au 15ème jour de la vie, celle de Gasser et Hollander à la 7ème semaine, l'observation de Lelong à la 6ème semaine.

Les crises hémolytiques : Dans la plupart des cas, plusieurs crises se succèdent :

- 10 crises en 18 mois dans l'observation de Grislain, Lemoine et Melle Rouiller.
- 3 crises en 2 mois $\frac{1}{2}$ chez Horveno et collaborateurs.
- 3 crises également dans une des observations de Dausset et Guimbrelière.

Deux poussées hémolytiques séparées par un intervalle de deux ans dans une des observations de P. Verger et Moulinier.

Pour nos observations 3 crises hémolytiques dans le premier cas survenant suivant une périodicité d'une quinzaine de jours ; une seule poussée dans la seconde observation.

Les évolutions habituelles de la maladie :

Schématiquement l'évolution se fait suivant trois modes.

a) l'évolution favorable, cliniquement et biologiquement : Sur l'ensemble des observations relevées, 12 cas sur 20 ont évolué suivant ce mode. Dausset insiste sur la

lenteur de la régression, puis de la guérison ; il donne comme durée la plus fréquente de l'affection le chiffre de trois ans ("affection au long cours").

Bien qu'il semble que chez le nourrisson, l'évolution soit dans la plupart des cas plus rapide, elle reste néanmoins encore relativement longue :

- 16 mois dans une des observations de Guimbretière.

- 5 mois dans une observation de Neimann et Pichon.

Il n'en reste cependant pas moins que plusieurs cas, plus rares certes, ont guéri très rapidement. C'est le cas de nos deux observations où l'évolution a été relativement courte (deux mois pour le premier cas, deux mois et demi pour le second).

b) évolution favorable cliniquement mais non biologiquement :

Bien que cliniquement guéris, il persistait dans cette seconde catégorie de malades des stigmates biologiques et notamment le test de Coombs direct ainsi que les autres tests globulaires alors que les tests sériques étaient souvent très faibles voire négatifs.

On connaît le cas rapporté par Dausset d'une adulte splénectomisée pour crise hémolytique où le test de Coombs s'avérait encore positif 15 ans plus tard.

Dans les 20 cas que nous avons étudiés chez le nourrisson, nous relevons un cas de Dausset et Guimbretière où il est noté la persistance des tests sérologiques après 16

mois d'évolution, le cas rapporté par Lelong où les tests immunologiques étaient toujours positifs 18 mois après le début de la maladie et ce après splénectomie, le cas présenté par Neimann et Pichon où le test de Coombs est redevenu positif bien que l'enfant ait semblé apparemment guéri.

c) les évolutions défavorables : ce sont les cas où la mort est survenue soit au cours d'une crise, soit après splénectomie (hémorragies).

Les traitements :

Ils sont de trois ordres : les transfusions, la splénectomie et l'hormonothérapie (A.C.T.H. Cortisone et Delta-cortisone). Dans les vingt cas envisagés, on obtient suivant les différentes combinaisons :

- | | |
|---------------------------------|-------------------|
| a) (Transfusions | (4 guérisons |
| (Splénectomie 6 cas | (1 stabilisation |
| (Hormonothérapie | (1 décès |
| b) (transfusions | (4 guérisons |
| (hormonothérapie 9 cas | (2 stabilisations |
| | (3 décès |
| c) (transfusions | (1 guérison |
| (splénectomie 2 cas | (1 décès |
| d) (transfusions seules 2 cas | (2 guérisons |
| e) (hormonothérapie seule 1 cas | (1 guérison |

Pour nos deux observations, nous avons obtenu dans le premier des cas des résultats convenables avec des transfusions seules (8 au total de 120 cc avec petites soustractions de sang) Dans le second cas : transfusions (9 au total de 40 cc chaque fois en moyenne), corticothérapie

(Delta-cortisone 15 mg/jour, A.C.T.H. 12 mg tous les trois jours).

Dans les deux cas, nous avons utilisé, une fois sur deux injections des globules déplasmatisés, qui comme le souligne Dausset permettent l'injection de plus grandes quantités d'hématies sous un moindre volume sans entraîner d'hémodilution inutile.

Les étiologies retrouvées :

La majorité des auteurs ayant étudié les anémies hémolytiques immunologiques du nourrisson ont souligné le fait qu'il était souvent difficile de retrouver une étiologie certaine.

Bien que l'on connaisse chez l'adulte une multitude d'affections très diverses génératrices d'anémies hémolytiques par auto-anticorps (cirrhoses, hépatites, lupus érythémateux disséminé, kyste dermoïde de l'ovaire, réticulo-sarcome médiastinal), on attribue à celles-ci, chez le nourrisson le plus souvent une origine virale, mais dans la plupart des cas non retrouvée d'une façon certaine :

- Virus Coxsackie dans le cas de Vivell et de Betke.

- Origine virale probable dans l'observation de Chaptal, Cazal et Jean où l'anémie hémolytique compliquait une anémie atypique.

- Virus grippal A dans le cas de Neimann et Pichon.

Les anémies hémolytiques symptomatiques apparaissent donc comme très exceptionnelles et chez le nourrisson, ces affections (à la grande différence des formes de l'adulte) sont pratiquement, chez lui, toujours primitives.

Si à l'heure actuelle, la majorité des auteurs

considère que ces anticorps sont responsables de l'hémolyse, les étiologies retrouvées n'en restent cependant pas moins impuissantes à expliquer le mécanisme de l'apparition de ces substances anti-érythrocytaires.

Nous nous permettons avant d'aborder la 3ème question que nous nous sommes posée d'envisager rapidement quelques notions d'étiopathogénie relatives à ces anémies par auto-anticorps ; avant d'étudier la théorie immunologique défendue par Dausset, il n'est pas inutile de rappeler certaines expériences relativement récentes.

On sait, en effet, qu'il a été possible chez l'animal de produire des tests de Coombs directs en dehors de toute immunisation par simple injection de Phényl-hydrazine et l'on doit écarter dans ces expériences l'intervention de tout processus immunologique, les délais étant trop courts pour permettre l'apparition d'auto-anticorps.

Le test de Coombs est en effet positif deux jours après la première injection du produit. Les auteurs de ces expériences attribuent les réactions soit à la fixation sur les globules rouges d'un produit de dégradation du médicament, soit à l'altération des hématies par le médicament lui-même.

On a d'autre part la notion de date récente de la possibilité de tests de Coombs positifs ne s'accompagnant pas de signes d'hémolyse.

Par ailleurs, dans les anémies hémolytiques par auto-anticorps il est bien connu que toutes les hématies sont détruites aussi bien les hématies du malade que les hématies normales injectées, alors que ces dernières sont dépourvues de l'antigène spécifique contre le-

quel est dirigée une partie des anticorps. Cette destruction se fait suivant un rythme plus lent certes, que pour les propres hématies du malade, mais ce rythme est encore nettement accéléré et cette destruction est bien causée par un facteur existant dans le plasma du malade ; la preuve semble bien en être donnée, lorsque l'on injecte des hématies du malade chez un sujet sain et que l'on étudie le temps de survie de ces hématies.

On constate que celui-ci n'est pas loin de la normale prouvant bien ainsi la présence d'un facteur extérieur attaquant des hématies qui, elles, seraient pour certains auteurs non pathologiques.

Où a lieu cette destruction ?

On distingue avec Dausset deux lieux de destruction et deux mécanismes différents qui sont cependant le plus souvent associés. C'est en premier lieu une hémolyse intravasculaire des hématies en circulation uniquement provoquée par des hémolysines avec sa traduction, l'hémoglobinémie et le corollaire de celle-ci (si le seuil d'élimination est atteint) l'apparition d'une hémoglobinurie.

Ces phénomènes seraient l'apanage des anémies hémolytiques par auto-anticorps froids et acido-hémolysines et n'existeraient pas dans les anémies hémolytiques avec auto-anticorps chauds.

Plus complexe (et plus intéressant pour nous) apparaît le mécanisme d'hémolyse intratissulaire.

Ce mécanisme s'apparente avec le mécanisme physiologique qui régit le renouvellement

des hématies à l'état normal et bien que l'on connaisse certains épisodes de cette "hémolyse physiologique" telle que par exemple l'arrêt des hématies les plus vieilles dans les tissus et plus particulièrement dans la rate, il reste encore à expliquer le mécanisme exact qui préside au choix des hématies pour aboutir à leur arrêt au niveau des capillaires profonds. Ne peut-on concevoir qu'il s'agisse dans les anémies immunologiques par auto-anticorps d'hématies non plus vieilles mais déformées et surtout lésées au niveau de leur membrane par les anticorps présents dans le sérum et qui, ainsi, seraient arrêtées et lysées plus facilement au niveau des capillaires profonds ?

Il semble d'autre part que dans ces anémies l'auto-agglutination spontanée intravasculaire serait un facteur favorisant l'arrêt de ces hématies par ailleurs altérées. Ne pourrait-on voir dans ces anémies hémolytiques sans hémolysines et également dans la maladie hémolytique néo-natale où le mécanisme d'hémolyse paraît sensiblement identique, une exagération du processus normal de l'hémolyse physiologique se traduisant dans ces deux affections par un ictère et une splénomégalie et par l'augmentation du taux sanguin de bilirubine indirecte ?

Quel peut être le rôle dévolu à la rate dans ces anémies hémolytiques ?

On n'a pas été sans remarquer la fréquence de la splénomégalie dans les anémies hémolytiques néo-natales ou immunologiques et le rôle thérapeutique de la splénectomie, qui, dans 50 % des cas serait selon Dausset à la base d'une amélioration quelquefois spectaculaire de l'état général du malade atteint

d'anémie hémolytique immunologique.

On lui a attribué un rôle principal dans la formation des anticorps et l'on peut ainsi concevoir l'action de la splénectomie. Jean Bernard et Mathé ont prouvé cette propriété de la rate, non seulement par sa richesse en tissu réticulo-endothélial, mais également par le rôle important joué par les cellules pyronophiles présentes dans le tissu splénique. On a pu par ailleurs prouver que le titre d'anticorps dans la veine splénique était plus élevé que dans l'artère ce qui tend bien à démontrer l'intervention de la rate dans la genèse des anticorps au cours des syndromes immuno-hématologiques.

Malheureusement, les taux d'anticorps fixés ou libres sont souvent peu modifiés après la splénectomie qui n'a pas toujours l'action que l'on serait en droit d'attendre d'elle.

Un autre rôle non moins important de la rate est celui qu'elle joue dans la destruction des hématies du fait de sa richesse en capillaires profonds : c'est "le piège idéal des hématies" dit J. Dausset, mais on sait que ce rôle ne lui est pas spécifique et qu'elle le partage avec d'autres organes où intervient le même processus d'hémolyse.

La rate jouerait également un rôle inhibiteur qui constituerait un autre processus anémogène s'associant dans quelques cas à l'hémolyse compensée par l'hyper-activité médullaire. Cette nouvelle fonction mettrait à nouveau en cause le système réticulo-endothélial dont on connaît par ailleurs les fonctions destructives et qui posséderait un pouvoir d'inhibition vis-à-vis des centres hématopoïétiques d'où action déprimante sur ceux-ci.

Ce mécanisme rencontré dans certaines anémies hémolytiques avec pancytopenie reste aussi mystérieux que le rôle des hétéro-anticorps : rôle hormonal de la rate bloquant les sorties médullaires ? Épuisement médullaire par prolongation excessive de son effort réparateur ? Ou même peut-être également destruction des éléments jeunes intra-médullaires ?

Nous en arrivons à la théorie immunologique des anémies par auto-anticorps qui s'efforce d'expliquer comment l'anticorps plasmatique est l'agent d'agression d'un ou plusieurs antigènes érythrocytaires.

Plusieurs hypothèses sont mises en avant pour étayer cette théorie. En premier chef, la possibilité de modification ou de l'altération primitive d'un antigène érythrocytaire par activation de ce dernier par un enzyme d'origine virale ou bactérienne qui "bouleverserait la surface des hématies, dégageant les antigènes profonds ou modifiant les antigènes superficiels". L'organisme serait alors sensibilisé contre ces hématies à nouvelle structure antigénique, mais dans ce cas là comment expliquer l'action des anticorps contre des hématies normales n'ayant, elles, pas subi de modifications enzymatiques.

Force est donc d'admettre l'existence "d'anticorps à large éventail d'action" agissant également sur des antigènes non modifiés. Croizat souligne l'importance de ces facteurs de sensibilisation qui font naître dans l'organisme, probablement en sollicitant le système réticulo-endothélial, des substances de défense dirigées contre l'agresseur mais qui du fait des parentés antigéniques de ce dernier avec les composants globulaires sont susceptibles de se retourner contre les globules du malade et fonctionnent comme des

auto-anticorps ou encore contre les globules d'espèce isogroupe et dans ce cas-là comme iso-anticorps. Les hématies pourraient être également porteuses d'antigènes anormaux formés par combinaison d'haptènes érythrocytaires avec des substances étrangères d'origine bactérienne, virale ou même médicamenteuse. Dans ce cas également, il faut encore admettre pour expliquer l'action d'anticorps sur des hématies normales "un élargissement de leur spécificité".

D'autres auteurs ont pensé que le sang des malades atteints d'anémie hémolytique immunologique contiendrait différentes variétés de virus en particulier celui de la maladie de Newcastle. Mais ces assertions n'ont pas été jusqu'ici confirmées.

On s'est également efforcé d'expliquer cette immunisation par un afflux anormal d'antigènes producteurs d'anticorps dans les organes.

Des expériences ayant été faites par Liu et Evans sur des lapins pendant quatre semaines en injectant à ceux-ci par voie intrapéritonéale leurs propres hématies, dans les quatre cas observés, les auteurs ont noté l'apparition d'un test de Coombs direct positif. Les auteurs concluaient que l'apparition d'auto-anticorps était due aux altérations subies par les antigènes au cours de la résorption des hématies injectées.

Les expériences de Muratore et collaborateurs, celles de Samaille et collaborateurs, viennent également à l'appui de cette hypothèse sur laquelle nous nous permettons ici, d'insister. Les auteurs semblent vouloir admettre que des hématies altérées par un hétéro-anticorps sont capables de provoquer l'apparition d'auto-anticorps et que la crise hémolytique

retardée n'est pas due aux hétéro-anticorps mais bien à des anticorps secondairement développés.

C'est donc en nous référant à cette hypothèse que les deux observations qui nous intéressent nous amènent à discuter un rôle probable dans la maladie hémolytique périnatale sur la production d'auto-anticorps.

DU ROLE POSSIBLE DE LA MALADIE HÉMOLYTIQUE
PERINATALE DANS LA PRODUCTION PAR
L'ORGANISME D'AUTO-ANTICORPS

-:-

Dans quelle mesure et par quel mécanisme la maladie hémolytique néonatale peut-elle être rendue responsable de l'apparition secondaire d'anticorps néo-formés ?

Nous savons combien reste encore mystérieux et inexpliqué le mécanisme étiopathogénique de la formation d'auto-anticorps. Peut-on se référer à cette exagération du processus normal et physiologique qui semble commun aux anémies hémolytiques néonatales et acquises sans essayer de retrouver d'autres analogies entre ces deux affections distinctes ?

La maladie hémolytique par incompatibilité Rh peut-elle "avoir fait le lit" de l'anémie par auto-anticorps ?

Nous avons vu plus haut la possibilité pour les hétéro-anticorps de diminuer considérablement la valeur fonctionnelle de la moelle osseuse conditionnant ainsi la vitesse de régénération des hématies. On a également la notion à côté de cette sidération médullaire d'un pouvoir inhibiteur hormonal de la rate qui ferait que l'organisme du malade ne vivrait plus pendant un certain temps (après les exsanguinotransfusions) que sur

des hématies étrangères et sur ses propres hématies altérées par l'action des hétéro-anticorps d'origine maternelle.

Il y a donc d'une part la notion d'une insuffisance fonctionnelle médullaire temporaire, et dans le sang du malade la présence d'hématies altérées et d'hématies étrangères transfusées, de survie plus ou moins réduite.

Nous savons d'autre part les variations individuelles de la capacité de l'organisme vis-à-vis de l'excrétion des produits d'hémolyse. A côté du rôle joué par le rein dans cette élimination, on sait la participation essentielle du foie pour évacuer du sang la bilirubine et les autres déchets de l'hémolyse.

Car, si l'on connaît le rôle néfaste de la bilirubine "indirecte" au niveau des noyaux gris centraux et les relations étroites qui existent entre l'hyper-bilirubinémie et l'éclosion de l'ictère nucléaire, il semble que ce ne soit pas le seul facteur en cause et nombre d'auteurs soupçonnent d'autres pigments hématiques. Après la première crise hémolytique massif qui se produit lors de la naissance, la persistance de tous ces déchets est assez longue et l'organisme met un certain temps à les éliminer. Comme l'on connaît la possibilité d'apparition de tests de Coombs positifs chez l'animal après injection médicamenteuse ne pourrait-on voir dans la persistance de la bilirubine et des autres pigments hématiques une action au niveau de la rate et du système réticulo-endothélial d'une part, sur les hématies du malade d'autre part pour déclencher la production d'anticorps. En se rapportant aux travaux de Liu et Evans ne pourrait-on invoquer l'hypothèse immunologique qui verrait à la base du mécanisme de formation des auto-anticorps, les altérations

portant sur les antigènes, les hématies soumises à l'action des anticorps maternels, et en contact avec les déchets de la crise hémolytique néonatale ? Hypothèse séduisante qui semblerait étayée par les données de Muratore d'une part, de Samaille de l'autre qui ne verraient plus seulement dans l'anémie résiduelle du nourrisson un arrêt temporaire de l'hématopoïèse mais bien un processus hémolytique secondaire déclenché par la crise hémolytique néonatale due aux anticorps d'origine maternelle.

Ne pourrait-on donc voir le rôle certain joué par la sensibilisation Rh dans la genèse d'anticorps néoformés par la mise en jeu lors de la première crise d'hémolyse d'une libération massive de corps cellulaires, de bilirubine et de pigments hématiques ?

A cette libération de corps de poids moléculaire élevé succéderait la digestion de ceux-ci et la modification des antigènes des globules rouges de toute nature lors d'un remaniement des surfaces des hématies, création donc de nouveaux antigènes de caractère hétérospécifique mais pour lesquels les anticorps néoformés seraient ubiquitaires et agiraient aussi également sur les globules sains apportés lors des exsanguinotransfusions.

Ces anticorps qui pourraient avoir le caractère anti-Rh, ne pourraient-ils posséder des affinités plus étendues en "élargissant le spectre de leur action" pour tous les antigènes érythrocytaires ?

Ils prendraient ainsi l'aspect de pan-anticorps aspécifiques agissant sur toutes les différentes variétés d'hématies humaines et sur les propres hématies du malade.

A la suite de cette première crise hémolytique néonatale dont sont responsables les anticorps maternels, il s'installerait donc un cycle caractéristique qui prendrait l'allure d'une maladie immunitaire auto-entretenu.

Ce cycle serait le suivant : destruction, digestion par l'organisme des produits d'hémolyse, modification des antigènes et remaniement de la surface des hématies avec apparition d'hétéro-antigènes, sensibilisation et l'apparition d'anticorps polyvalents actifs aussi bien sur les globules du malade que sur les hématies apportées par les transfusions pour lutter contre les crises hémolytiques.

La durée de ces cycles serait variable : elle paraît être pour notre première observation de 12 à 15 jours.

Une fois le phénomène déclenché, il paraît très difficile de rompre "la réaction en chaîne" et la maladie continuerait à évoluer suivant son caractère d'affection auto-entretenu.

Dans certains cas, ne pourrait-on envisager pour expliquer l'arrêt de ces cycles la non-apparition d'un maillon de cette chaîne pour une raison ou pour une autre. C'est semble-t-il ce qu'il est advenu dans notre deuxième observation et l'on pourrait invoquer ici l'action de la corticothérapie, inhibitrice de la formation d'anticorps et n'ayant permis ainsi que l'installation d'un seul cycle. Dans d'autres cas, plusieurs cycles se succèdent (trois dans la 1ère observation, trois dans l'observation d'Orveno, dix dans l'observation de Guislain et Lemoine). Ces dernières suppositions ne feraient que confirmer l'utilité de la corticothérapie dans le traitement de la maladie hémolytique périnatale.

CONCLUSIONS

-:-

I.- Nous rapportons deux observations où à une anémie hémolytique néo-natale par incompatibilité foeto-maternelle ont succédé assez tardivement des phénomènes d'hémolyse. Dans les deux cas, nous avons vu apparaître conjointement à ces phénomènes une repositivation des tests de Coombs.

II.- A notre avis, tout s'est passé comme si après une maladie par iso-immunisation s'était installée une anémie par auto-anticorps.

III.- Nous avons cru intéressant de situer ces deux cas dans le cadre des anémies (dont on connaît la fréquence) persistant lors de la convalescence de la maladie hémolytique néonatale.

IV.- Et surtout, nous nous sommes efforcés d'essayer d'établir des rapports possibles entre les deux affections sans prétendre pour autant à éclairer de façon précise le mystère de la pathogénie de la maladie hémolytique par auto-anticorps.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : Jean BERNARD

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- 1 - ASHBY W.
Determination of the length of the life
of the transfused blood corpuscles in the
man
J.Exp.Med. 29 1919 pp. 267-281
- 2 - BAKX, Van LOGHEM et KLOMP
Acquired hemolytic anemia in new born
Vox sanguinis 1953 III 78
- 3 - BENHAMOU
Aspects cliniques, hématologiques et thérapeutiques des anémies hémolytiques génétiques.
Revue du Praticien VIII Janvier 1958 p. 25-33
- 4 - BENHAMOU, FERRAND et GRIGUER
Anémie hémolytique par auto-anticorps traitée par la Cortisone
Alger Médical 1954 69I-693
- 5 - BERCKMAN Max
Les anémies hémolytiques acquises et idiopathiques du jeune enfant
Thèse Paris 1956
- 6 - BERCKMAN M.
Les anémies hémolytiques acquises et idiopathiques du jeune enfant
Semaine des Hôpitaux 1958 74-75 pp. 2186-2195

- 7 - BERCKMAN et J. SALET
Ictères et anémies hémolytiques de la période néo-natale
Médecine Infantile Février 1957 p. 25-30
- 8 - BERCKMAN et SALET
Ictères et anémies hémolytiques du nourisson
Médecine Infantile Février 1957 p. 33-40
- 9 - BERNARD J., DAUSSET J., MALINVAUD et LESUEUR G.
Anémies, leucopénies, thrombopénies immunologiques.
Association d'anticorps dirigés contre les trois lignées cellulaires du sang
Bull.Mém. Soc.Méd.Hôp.Paris 70 1954 pp.651-667
- 10 - BERNARD J. et MATHE J.
Rate, anticorps et syndromes immuno-hématologiques
XXX Congrès de Médecine d'Alger 1955 pp. 41-79
- 11 - BERNARD J., INCEMAN et HOVANE
Les anémies hypoplastiques du petit enfant
Semaine des Hôpitaux 27, 14 oct. 1951
- 12 - BESSIS M.
La maladie hémolytique du nouveau-né
Masson et Cie Paris 1947
- 13 - BOIVIN P.
Syndromes hémolytiques par auto-anticorps
Bulletin Médical 1er juin 1953
- 14 - BOORMAN K., DOOD B. et LOUTIT J.
Haemolytic icterus congenital and acquired
Lancet 1946 250 pp. 812-814

- 15 - BOORMAN K., DOOD B., LOUITT et MOLLISON P.L.
Some results of transfusion of blood to recipients with "cold" agglutinins
Brit.Med.J.I. 1946 pp. 751-754
- 16 - BOREAU Th. et G. DAVID
La maladie hémolytique périnatale.
Revue du Praticien VIII 1er Janv.1958
- 17 - BOUSSIER, CHRISTOL, DAUSSET, RAMPON, JALLUT et MERRY
Episode érythroblastopénique ayant masqué le début d'une anémie hémolytique chronique avec auto-anticorps
Presse Médicale 1er oct. 1955
- 18 - CHAPTAL, CAZAL, JEAN, LOUBATIERES, Mme CAMPON et RIBSTEIN
Anémie hémolytique par auto-anticorps au cours d'un syndrome de réticulite d'origine virale probable chez un nourrisson
Archives Françaises de Pédiatrie 1954
Tome XI pp. 554-555
- 19 - CEPPELINI R., NASSO et TECILAZICH
La malattia emolitica del neonato
Serafino Belfanti I vol. Milan 1952
- 20 - COOMBS, MOURANT et RACE
A new test for the detection of weak and "incomplete" Rh agglutinins
Brit.J.Exp.Path. 26 255-256 1945
- 21 - CROIZAT P.
Les mécanismes de l'hémolyse
Revue du Praticien VIII janv. 1958
pp.7-13
- 22 - DACIE
Sur le rôle des auto-anticorps dans la maladie hémolytique humaine
Revue d'Hématologie VI N° 3 1953 p.267

- 23 - DACIE
Les anémies hémolytiques
Churchill Ed. Londres 1953
- 24 - DACIE
The serology of acquired hemolytic
anemia
Le Sang 25 N° 7 1954 p. 675-679
- 25 - DAMESHEK
Sur le rôle des anticorps dans la
maladie hémolytique humaine
Revue d'hématologie VI N° 3 1951
p. 254-260
- 26 - DAMESHEK
Anémie hémolytique acquise. Physio-
pathologie. Considération sur l'auto-
immunisation et le traitement
Revue d'hématologie VI n° 3 1951
p. 255-267
- 27-DAMESHEK, ROSENTHAL et SCHWARTZ
Traitement de l'anémie hémolytique
acquise avec l'hormone surrénalo-
corticotrope.
New-England J.Med. 24.I.1951 N° 4
p. 1117-1127
- 28 - DAMESHEK et SCHWARTZ
Acute hemolytic anemia (acquired
hemolytic icterus acute type)
Medicine 19 231 1940
- 29 - DAUSSET J.
Classification et tests des anémies
hémolytiques
Presse Médicale 61 1953 p. 4
- 30 - DAUSSET J.
Immuno-hématologie biologique et
clinique
Ed. Flammarion Paris 1956

- 31 - DAUSSET J. et MALINVAUD
Les anémies hémolytiques acquises
avec auto-anticorps. Evolution, pronostic,
traitement d'après l'étude de 54 cas
Semaine des Hôpitaux N° 54, 55 26 sept.
1954 p. 3130-3137
- 32 .. DEBRE et LILONG
Anémies hémolytiques de l'enfant
Edition Flammarion. Pédiatrie Tome II
- 33 - DENYS et VAN DEN BROUCKE
Anémie hémolytique acquise et réaction
de Coombs
Archives Françaises de Pédiatrie 1947
p. 205-217
- 34 - DESFORGES et VILLADOLID
Faillite de l'action de la cortisone
sur l'évolution de la maladie hémolytique
du nouveau-né
Blood 10 802 1955
- 35 .. DUCOS P.
Contribution à l'étude de l'anémie
hémolytique acquise par auto-anticorps
chez le jeune enfant
Thèse Bordeaux 1956
- 36 - EYQUIEM A.
Problèmes immunologiques liés au traitement
et au diagnostic des anémies hémolytiques
acquises
Revue d'hématologie VI N° 3 1951
p. 331-339
- 37 .. FONTAN, VERGER, MARCHAND; MOULINIER et
LAGARDE
Anémie hémolytique acquise du nourrisson
avec présence d'auto-anticorps chauds
agglutinants
Archives Françaises de Pédiatrie XIII
N° 3 1955 p. 323

- 38 - GASSER et HOLLANDER
Anémie hémolytique par auto-anticorps
accompagnée de purpura thrombopénique
chez un nourrisson de 7 semaines
Revue d'hématologie 1951 VI p. 318-333
- 39 - GASSER C.
Hemolyse und erworbene haemolytische
Erkrankung
Helv. Pediat. Acta 1954 p. 135-175
- 40 - GAUTIER, MEDEVANT et BOVET-DUBOIS
Résultats du traitement de l'érythro-
blastose foetale par exsanguino-trans-
fusion
Pédiatrie XII 2 1957
- 41 - GRAHAR
Immunochimie des anticorps
Vème Congrès européen d'hématologie
Fribourg, 20-24 septembre 1955. Compte
rendu dans la Presse Médicale novembre
1955 par J. Bernard
- 42 - GUISLAIN, LIMOINE, Melle ROUILLIER
Problèmes soulevés par une anémie
hémolytique récidivante chez un nour-
risson
Archives Françaises de Pédiatrie XIII
1956 N° 3 p. 257-275
- 43 - GUIMBRETIERE J.
Contribution à l'étude des anémies avec
auto-anticorps. Etude statistique de
l'évolution, de la sérologie à propos
de 83 cas.
Thèse Paris 1956
- 44 - HENNEQUIN
Contribution à l'étude des anémies hém-
olytiques acquises
Thèse de Nancy 1953

- 45 - HORVENO, HIRVOUET, HARROUSSEAU et GUYOT-
TRICHET
L'anémie hémolytique par auto-anticorps
du nourrisson (à propos d'un cas per-
sonnel).
Le Nourrisson 46ème Année Février 1958
p. 6-30
- 46 - JOSEPH R.
Maladie hémolytique du nouveau-né
Encyclopédie Médico-Chirurgicale
Pédiatrie II 4080-I
- 47 - JOUVENCEAUX et REVOL
A propos du traitement et de la surveil-
lance de la maladie hémolytique du nou-
veau-né
Presse Médicale 65 p. 1540- 1957
- 48 - LEJEUNE
Les syndromes hémolytiques acquis
Thèse Lyon 1954
- 49 - LIU et EVANS
Production of positive antiglobulin
serum-test in rabbits by intraperito-
neal injection of homologous blood
Proc.soc.Exp.Biol. et Med. 79 194-
195 1952
- 50 - MAIER
Hämolyse und hämolytische Krankenhei-
ten
Ed. H.Huber Berne 1950
- 51 - MALLARME, MARTIN, EYQUIEM et FLEURY
Le traitement de l'ictère hémolyti-
que par l'A.C.T.H. Son action contre
les auto-anticorps
Le Sang 22 1951 p. 580-582

- 52 - MARCOLONGO :
Anemie emolytiche acquisite da auto-
immunizzazione
Il Pensiero scientifico Roma 1953
- 53 - MAYER M., P. DUCAS et SRIBER
Traitement des nouveau-nés atteints de
maladie hémolytique
Archives Françaises de Pédiatrie XV
N° 7 1958 pp. 857-890
- 54 - MICHON P. et LARCAN
Ictères hémolytiques par auto-anticorps
Revue du Praticien VIII N° I p. 43-54
- 55 - MICHON P., Mme LOCHARD et PICARD J.M.
Contribution à l'étude du test de
Coombs, Mourant et Race
Semaine des Hôpitaux 1954 N° 30 p. 1812-
1822
- 56 - MOLLISON P.L.
The survival of transfused erythrocytes
in hoemolytic disease of the newborn
Arch. Dis. Child. 15 161 172 1943
- 57 - MOLLISON et PATERSON J.C.
Survival after transfusion of Rh
positive erythrocytes previously incu-
bated with Rh antibody
J.Clin.Path. II 109-113 1949
- 58 - MURATORE F., CERVELLERA et CARDACCI
The role of incomplete auto-antibodies
in the production of experiment hoemo-
lytic anemia induced by small doses of
hoemolytic serum
Acta Hoemat. 10 233 1953

- 59 - NEIMANN, MICHON, PIERSON et LASCOMBES
Anémie hémolytique acquise par auto-
anticorps chez le nourrisson
Archives Françaises de Pédiatrie XIII
N° 3 1956 p. 247-256
- 60 - OLIVELLI
Anemia emolytica acuta con presenza
di anticorpi a caldo in una bambina di
40 giorni (Studio Serologico)
Minerva Medica 1953 XLIV p. 903
- 61 - OLMER, MURATORE et CARDONNE
Les anémies hémolytiques acquises par
auto-anticorps
XXXème congrès de Médecine Française
Alger 1955
- 62 - PERRIN
L'hormonothérapie cortico-surrénalien-
ne dans la prévention et le traitement
de l'iso-immunisation par le facteur Rh
Thèse de Paris 1953
- 63 - PICKLES M.
Hemolytic disease of the new-born
Blackwell Sc.Publ. I Vol. Oxford 1949
- 64 - PIGEAUD H. et GABRIEL H.
Le traitement de la maladie hémolyti-
que périnatale
Pédiatrie XIII N° 3 1958 pp. 251-257
- 65 - PONDER
Les hémolysines des tissus et des hu-
meurs
Revue d'hématologie VIII N° 3 1952
pp. 407-430
- 66 - RAVINA, DELARUE, MALLARME et EYQUIEM
Les anémies hémolytiques et les diffi-
cultés de leur traitement
Annales de Médecine 1951

- 67 - SAMAILLE J., ROPARTZ C. et EYQUIEM
Anémie hémolytique expérimentale par
hétéro-immun-sérums chez le chien. Mise
en évidence à l'aide de la réaction di-
recte de Coombs de la fixation des pro-
téines de l'animal sur ses propres glo-
bules rouges
Annales de l'Institut Pasteur 85 48 55
1953
- 68 - SCHNEEGANS E., Mme M. MICHEL et M. DISS
Etude de la régénération sanguine par
la méthode de l'agglutination différen-
tielle chez le nouveau-né traité par
exsanguinotransfusion pour incompatibi-
lité rhésus
Archives Françaises de Pédiatrie 1957
XIV N° 7 pp. 765-768
- 69 - SOLIGNAC
Diagnostic des anémies de l'enfance
France Médicale Avril 1952
- 70 - UNGER, WIENER et DOLAN
Anémie auto-hémolytique chez un nouveau-
né
Revue d'Hématologie 1952 VIII pp. 495-
505
- 71 - VAN LOGHEM, STALLMAN et VAN DER HART
Anémie hémolytique et anticorps froids
incomplets
Revue d'Hématologie 1951 pp. 286-287
- 72 - VERAS et MANIOS
Anémie hémolytique acquise par auto-
immunisation ayant présenté dans son
évolution une aplasie érythroblastique
aiguë
Archives Françaises de Pédiatrie XIII
N° 10

- 73 - VERGER, FONTAN, Melle COUTAND, MOULINIER
et LAGARDE
Anémie hémolytique du nourrisson avec
test de Coombs
Archives Françaises de Pédiatrie 1954
p. 1004
- 74 - VERGER et MOULINIER
Anémie hémolytique du nourrisson avec
auto-anticorps
Archives Françaises de Pédiatrie 1957
p. 606-614
- 75 - VIVELL O.
Ergebnisse virologische studien bei
Fällen von aküter hoemolitischer Anemie
Mschr.Kinderheilk 1954 pp. 113-115
- 76 - WIENER A.S.
Longevity of the erythrocyte
J.A.M.A. 102 1779-1780 1934
- 77 - WIENER, SAMMICK, MORRISSON et LOEWEL
Acquired hemolytic anemia
Am.J.Clin.Path. 22 1952 pp. 301-312

TABLE DES MATIERES

- :-

	Pages
Introduction.....	15
Les observations.....	17
Diagnostic d'un ictère survenant au décours d'une maladie hémolytique néo- natale.....	33
De la persistance des anticorps maternels après les éxanguinotransfusions.....	39
Les principales données sur les anémies hémolytiques acquises par auto-anticorps du nourrisson.....	45
Du rôle possible de la maladie hémolytique périnatale dans la production par l'or- ganisme des auto-anticorps.....	57
Conclusions.....	61
Bibliographie.....	63

- :-

